

# Utilidad de la proteína C-reactiva para determinar la gravedad de infección por SARS-CoV-2 en Perú

## Usefulness of C-reactive protein to determine the severity of SARS-CoV-2 infection in Peru

Joseph Alburqueque-Melgarejo<sup>1,a</sup>, Juan Carlos Roque-Quezada<sup>1,b</sup>, Horus Michael Virú Flores<sup>2,c</sup>, Verónica Eliana Rubin De Celis Massa<sup>3,d</sup> y Jhony A. De la Cruz-Vargas<sup>1,e</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina Humana, Instituto de Ciencia y Tecnología. Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú

<sup>a</sup><https://orcid.org/0000-0002-8846-8884>

<sup>b</sup><https://orcid.org/0000-0002-1886-0426>

<sup>c</sup><https://orcid.org/0000-0002-6685-9497>

<sup>d</sup><https://orcid.org/0000-0002-8726-1830>

<sup>e</sup><https://orcid.org/0000-0002-5592-0504>

Financiamiento: no hubo apoyo financiero de tipo alguno para la realización de la presente investigación.

Los autores declaran no tener conflictos de interés con respecto a la investigación, autoría y publicación del presente artículo de investigación.

Recibido: 30 de octubre de 2022 / Aprobado: 27 de febrero de 2023

### Resumen

**Introducción:** En los últimos años se han estudiado diversos biomarcadores para determinar los casos graves de COVID-19. La proteína C-reactiva (PCR) ha mostrado alta sensibilidad en la identificación de pacientes con enfermedad grave y utilidad comparable a la tomografía. **Objetivo:** Determinar la utilidad de la PCR para predecir gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados en el Centro Médico Naval del Perú durante el periodo enero-septiembre del año 2021. **Métodos:** Se empleó un diseño de tipo cuantitativo, observacional, analítico, retrospectivo, y de tipo prueba diagnóstica. Se calculó un tamaño muestral de 503 pacientes, quienes fueron divididos en dos grupos de acuerdo a su gravedad. **Resultados:** Se determinó un punto de corte óptimo de 10,92 mg/L de los valores de PCR para el diagnóstico de enfermedad grave por COVID-19. Se calculó un área bajo la curva (AUC) de 0,762 y se obtuvieron valores de sensibilidad, especificidad, valores predictores positivo, negativo y precisión diagnóstica de 78,88%, 66,4%; 41,42%; 87,01%; y 67,27%, respectivamente. El normograma de Fagan mostró una probabilidad posprueba de 41%. En el modelo ajustado fueron significativas la PCR (ORa = 4,853; IC95% 2,987-

### Abstract

**Background:** Recently, many biomarkers have been studied to determine severe cases of COVID-19. C-reactive protein (CRP) has shown high sensitivity in identifying patients with severe disease and utility comparable to computed tomography. **Aim:** To determine the usefulness of CRP to predict the severity of SARS-CoV-2 infection in patients hospitalized at the Naval Medical Center of Peru during the period January-September in the year 2021. **Methods:** A quantitative, observational, analytical, retrospective, and diagnostic test type design was used. A sample size of 503 patients was calculated, which were divided into two groups according to their severity. **Results:** An optimal cut-off point of 10.92 mg/L for CRP levels was determined for the diagnosis of severe COVID-19. An area under the curve (AUC) of 0.762 was calculated and sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and diagnostic accuracy values of 78.88%, 66.4%; 41.42%; 87.01%; and 67.27%; respectively. Fagan's normogram showed a post-test probability of 41%. In the adjusted model, CRP (aOR = 4.853; 95% CI 2.987-7.886; p = 0.001), ferritin (aOR = 1.001; 95% CI: 1.001-1.002; p = 0.001) and hypothyroidism (adjusted OR = 4899; 95% CI: 1272-18872; p = 0.021) showed

### Correspondencia a:

Jhony A. De La Cruz-Vargas  
jhony.delacruz@urp.edu.pe

7,886;  $p = 0,001$ ), además de la ferritina (ORa = 1,001; IC 95%: 1,001-1,002;  $p = 0,001$ ) e hipotiroidismo (OR ajustado = 4,899; IC 95%: 1,272-18,872;  $p = 0,021$ ). *Conclusiones:* El presente estudio mostró la asociación entre la PCR y la gravedad de infección por SARS-CoV-2 en un modelo ajustado, mostrando su potencial utilidad y contribuyendo a determinar el punto de corte de la PCR en población peruana y su comparación a nivel internacional.

*Palabras clave:* (DeCS): COVID-19, SARS-CoV-2, proteína C-reactiva, coronavirus, pruebas diagnósticas de rutina.

significance. *Conclusions:* The present study showed an association between CRP and the severity of SARS-CoV-2 infection in an adjusted model, showing its potential utility and contributing to determine the cut-off point of CRP in the Peruvian population and its international comparison.

*Keywords:* (MeSH): COVID-19, SARS-CoV-2, C-reactive protein, coronavirus, routine diagnostic tests.

## Introducción

La pandemia por SARS-CoV-2 representa un problema de salud pública en la actualidad, que ha traído consecuencias a nivel sanitario, económico y psicosocial en la población mundial<sup>1-4</sup>. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la pandemia ha afectado aproximadamente a más de 231 millones de personas y ha dejado más de 4,7 millones de muertes en el mundo, teniendo su mayor número de casos en la Región de América<sup>4-6</sup>.

La OMS ha determinado definiciones de COVID-19 de acuerdo a la gravedad con base en características clínicas, radiológicas y de laboratorio debido a los diversos tipos de manejo que se requieren en los diferentes escenarios, siendo el manejo invasivo en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) el aplicado en las formas graves<sup>1,6,7</sup>.

En la actualidad, se han hecho múltiples esfuerzos por determinar un marcador útil para la predicción de la gravedad de infección; dentro de esto se ha postulado a los reactantes de fase aguda como la albúmina, ferritina, proteína C-reactiva (PCR) y algunos índices hematológicos como el conteo de plaquetas, índice neutrófilo-linfocito, conteo de linfocitos, entre otros<sup>8</sup>. Muchos estudios han demostrado resultados prometedores con estos marcadores<sup>9-12</sup>. Sin embargo, su aplicabilidad en la práctica clínica aún es conceptual, pues presentan vacíos que impiden su generalización. Por ejemplo, el hecho de que la mayoría de estudios publicados emplea un diseño retrospectivo, los puntos de corte son muy variables y, existe una alta heterogeneidad entre estudios. Además, varios estudios presentan el sesgo de selección, que hace referencia a los criterios establecidos para recolectar una muestra a partir de una población de estudio, lo que afecta la reproducibilidad de los resultados en poblaciones diferentes<sup>11,12</sup>.

La PCR es una proteína sintetizada por el hígado en situaciones de inflamación sistémica en respuesta a citoquinas pro inflamatorias secretadas por células de la inmunidad innata como en el contexto de la infección por SARS-CoV-2. Los pacientes con COVID-19 con concentraciones séricas elevadas de PCR al momento de realizar su ingreso médico tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID-19. De acuerdo con varios estudios, la PCR ha demostrado ser un predictor útil de gravedad por COVID-19, en pacientes con enfermedad grave y/o enfermedad crítica<sup>8-10,12,13</sup>. Incluso, se han correlacionado las concentraciones de PCR con los grados de gravedad tomográfica y han demostrado alta sensibilidad con la posibilidad de tener utilidad en la identificación de pacientes que

tengan el potencial de desarrollar enfermedad grave por COVID-19, inclusive antes de la aparición de hallazgos tomográficos, lo que es de particular importancia en áreas donde no siempre se tiene acceso a estudios de diagnóstico por imágenes tomográficas<sup>14,15</sup>. Por esta razón, se pretende estudiar la utilidad de la PCR como un marcador pronóstico en la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes peruanos hospitalizados.

## Metodología

### Diseño de estudio

El presente estudio empleó un diseño observacional, analítico, retrospectivo, de tipo prueba diagnóstica. Se aplicó la lista de verificación STARD (Standards for Reporting Diagnostic accuracy studies) para estudios de prueba diagnóstica en la redacción del presente manuscrito.

### Población y muestra

La población de estudio estuvo conformada por pacientes adultos con el diagnóstico de COVID-19 confirmado con reacción de cadena polimerasa transcriptasa reversa (RT-PCR) a través de muestras de hisopado nasofaríngeo, que estuvieron hospitalizados en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara durante el periodo de enero a septiembre del año 2021. Dentro de los criterios de selección se incluyeron pacientes mayores de 18 años, que contaran con historia clínica que incluyera a las variables de interés, así como valores de PCR al ingreso. Se excluyeron pacientes con historias clínicas incompletas, diagnóstico no confirmado de COVID-19, y pacientes con presencia de síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) por otra causa diferente de COVID-19.

Se realizó un cálculo de tamaño muestral para un estudio de tipo prueba diagnóstica empleando el *software* estadístico Epidat versión 4.2, para lo cual se tomaron las características operativas sensibilidad y especificidad de 86,36% y 70,3%, respectivamente; las cuales fueron tomadas del estudio de Ahnach M. y cols.<sup>16</sup> estableciendo un nivel de confianza de 95% y una precisión absoluta de 5%, con lo cual se obtuvo un tamaño muestral de 503 pacientes, dentro de los cuales se requirió 182 con criterios de gravedad y 321 sin criterios de gravedad. En cada grupo se realizó un muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple, unietápico, sin reposición utilizando el *software* epidemiológico de libre acceso Epidat versión 4.2.

### Recolección de datos

Se obtuvo la aprobación de las autoridades responsables del Centro Médico Naval para la recolección de datos a partir de las historias clínicas de pacientes con el diagnóstico de COVID-19, que estuvieron hospitalizados durante el periodo enero a septiembre del año 2021. Se empleó una ficha de recolección de datos y los pacientes fueron clasificados de acuerdo a su gravedad en una base de datos utilizando los criterios establecidos por la OMS, que definen: *enfermedad leve*, *enfermedad moderada*, *enfermedad severa* y *enfermedad crítica por COVID-19*<sup>2</sup>. La variable gravedad de enfermedad por COVID-19 fue dicotomizada en *grave*, que incluía enfermedad grave y enfermedad crítica, y en enfermedad *no grave*, que incluía enfermedad leve y enfermedad moderada. De modo que, se consideraron como casos graves a los pacientes que presenten SDRRA, sepsis, *shock* séptico, requerimiento de ventilación mecánica y de vasopresores.

Los casos graves correspondieron, principalmente, a pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Es importante mencionar que, según el protocolo del Hospital Militar, los pacientes son internados en salas generales a su ingreso, posteriormente son evaluados según su evolución y, solo los casos graves o críticos ingresan a UCI o los que requieren asistencia respiratoria mecánica.

Los datos de la variable PCR recolectados para la muestra fueron los valores de PCR al ingreso a hospitalización. No se realizaron más mediciones de esta variable en el tiempo, debido a que no todos los pacientes contaban con valores de PCR de control.

### Análisis estadístico

Los datos obtenidos de cada una de las variables de estudio fueron ingresados a una base de datos en un documento de Excel, de donde posteriormente fueron trasladados al paquete estadístico SPSS versión 26, con el cual se realizaron las pruebas estadísticas de acuerdo al diseño de estudio. Se generaron estadísticos descriptivos para las variables PCR, recuento de leucocitos, recuento de plaquetas, concentraciones séricas de ferritina, fibrinógeno, dímero D, glucosa y lactato deshidrogenasa (LDH) para cada grupo de pacientes con y sin enfermedad grave por COVID-19. La normalidad de las variables cuantitativas fue evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para evaluar la relación entre las variables cualitativas se utilizó la prueba  $\chi^2$  cuando los valores esperados de la tabla de contingencia eran mayores a 5 y, la prueba exacta de Fischer cuando los valores esperados de la tabla de contingencia eran inferiores a 5.

La curva de características operativas del receptor (COR) es una herramienta utilizada en las pruebas diagnósticas para determinar puntos de corte óptimos a partir

de los cuales se pueden discriminar a sujetos enfermos de los sujetos sanos. De modo similar, el normograma de Fagan es un método utilizado para el cálculo de la probabilidad post-prueba de una enfermedad luego de haberse realizado una prueba diagnóstica, de modo que se puede contrastar la probabilidad pre-prueba (antes de realizarse la prueba diagnóstica) con la probabilidad post-prueba.

Posteriormente se realizó la curva COR para calcular el área bajo la curva (AUC) y así obtener las características operativas del punto de corte óptimo de la PCR para predecir gravedad por COVID-19 utilizando el *software* estadístico MedCalc. Dicho punto de corte se tomó como referencia para predecir la gravedad, por lo que los pacientes con valores mayores o iguales fueron considerados como positivos y aquellos pacientes con valores menores a dicho punto fueron considerados como negativos.

Se realizó un análisis bivariado y multivariado empleando un modelo de regresión logística binario.

Además, se calculó la razón de verosimilitud positiva y negativa para la prueba diagnóstica a través de la cual se realizó el normograma de Fagan para calcular la probabilidad post-prueba cuando la prueba era positiva y cuando esta era negativa. Para esto se utilizó la prevalencia local de SARS-CoV-2 en Lima y Callao, con un valor de 25,3% tomado del artículo de Soto-Cáceres<sup>17</sup>.

### Cuestiones éticas

El presente trabajo contó con la aprobación del Comité de Investigación del Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távara (Oficio N° 550/54) y tomó en cuenta la protección de la confidencialidad, respeto a la identidad, los derechos y dignidad de los pacientes que participaron, de manera que no se vulneró su privacidad.

### Resultados

Se evaluó a un total de 503 pacientes con COVID-19, de los cuales 182 (36,2%) fueron asignados en el grupo enfermedad grave mientras que los 321 restantes fueron asignados en el grupo enfermedad no grave (63,8%). Las características sociodemográficas, comorbilidades y características clínicas de los pacientes se encuentran resumidas en la Tabla 1.

La mediana de edad de los sujetos de estudio fue de 53 años, rango de 20 y 84 años. La mayoría de los participantes del estudio fueron de sexo masculino (76,7%). La gravedad de enfermedad fue mayor en el sexo masculino comparado con el femenino (87,9 vs 12,1%), con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p = 0,001$ ). Aproximadamente, 41,2% de los pacientes presentó comorbilidades de algún tipo, dentro

**Tabla 1. Características sociodemográficas, comorbilidades y variables clínicas de los pacientes con COVID-19 hospitalizados durante el periodo enero-septiembre del año 2021 en el CEMENA**

	Todos los pacientes (n = 503)	Gravedad (n = 182)	No gravedad (n = 321)	p valor*
<b>Edad (años)</b>				
≥ 60	160 (31,8%)	71 (39%)	89 (27,7%)	0,009
< 60	343 (68,2%)	111 (61%)	232 (72,3%)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	386 (76,7%)	160 (87,9%)	226 (70,4%)	0,001
Femenino	117 (23,3%)	22 (12,1%)	95 (29,6%)	
<b>Comorbilidades</b>				
Hipertensión arterial	62 (12,3%)	44 (24,2%)	18 (5,6%)	0,001
Diabetes mellitus tipo 2	77 (15,3%)	39 (21,4%)	38 (11,8%)	0,004
Enfermedad renal crónica	5 (1%)	1 (0,5%)	4 (1,2%)	0,658
Cardiopatía isquémica	7 (1,4%)	5 (2,7%)	2 (0,6%)	0,105
Hipotiroidismo	19 (3,8%)	16 (8,8%)	3 (0,9%)	0,001
Infarto cerebral	6 (1,2%)	3 (1,6%)	3 (0,9%)	0,673
Tuberculosis	31 (6,2%)	15 (8,2%)	16 (5,0%)	0,144
<b>Características clínicas</b>				
Fiebre	397 (78,9%)	168 (92,3%)	229 (71,3%)	0,001
Tos	370 (73,6%)	141 (77,5%)	229 (71,3%)	0,134
Cefalea	49 (9,7%)	22 (12,1%)	27 (8,4%)	0,181
Disnea	308 (61,2%)	145 (79,7%)	163 (50,8%)	0,001
Faringodinia	90 (17,9%)	38 (20,9%)	52 (16,2%)	0,188
Anosmia	51 (10,1%)	24 (13,2%)	27 (8,4%)	0,088
<b>Grupo sanguíneo</b>				
Grupo A	77 (15,3%)	30 (16,5%)	47 (14,6%)	0,497
Grupo B	33 (6,6%)	9 (4,9%)	24 (7,5%)	
Grupo O	393 (78,1%)	143 (78,6%)	250 (77,9%)	
Grupo ABO	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Factor Rh (+)	477 (94,8%)	181 (99,5%)	296 (92,2%)	0,001
<b>Mortalidad</b>	39 (7,8%)	30 (16,5%)	9 (2,8%)	0,001

Fuente: elaboración propia. \*p valor obtenido a partir de la prueba de  $\chi^2$  de Pearson y prueba exacta de Fisher.

de las cuales se destacan diabetes mellitus tipo 2 (15,3%), hipertensión arterial (12,3%), enfermedad renal crónica (1%), cardiopatía isquémica (1,4%), hipotiroidismo (3,8%), infarto cerebral (1,2%) y tuberculosis (6,2%). Las comorbilidades más frecuentes presentadas en el grupo que desarrolló enfermedad grave fueron hipertensión arterial (24,2%) y diabetes mellitus tipo 2 (21,4%). Dentro de las características clínicas reportadas se encontraron fiebre (78,9%), tos (73,6%), cefalea (9,7%), disnea (61,2%), faringodinia (17,9%) y anosmia (10,1%). De ellas, la fiebre (92,3%), la disnea (79,7%) y la tos (77,5%)

fueron los síntomas más frecuentemente reportados en el grupo de gravedad.

El grupo sanguíneo más frecuentemente reportado fue el grupo O (78,1%) y el factor Rh positivo (94,8%), siendo más frecuente en quienes desarrollaron enfermedad grave por COVID-19 el grupo O (78,6%) y el factor Rh positivo (99,5%). Esta variable fue incluida debido a que en estudios anteriores se encontró una predisposición de enfermedad grave para ciertos grupos sanguíneos<sup>12</sup>.

La mortalidad general fue de 7,8%, siendo esta mayor en los pacientes que desarrollaron enfermedad grave (16,5%).

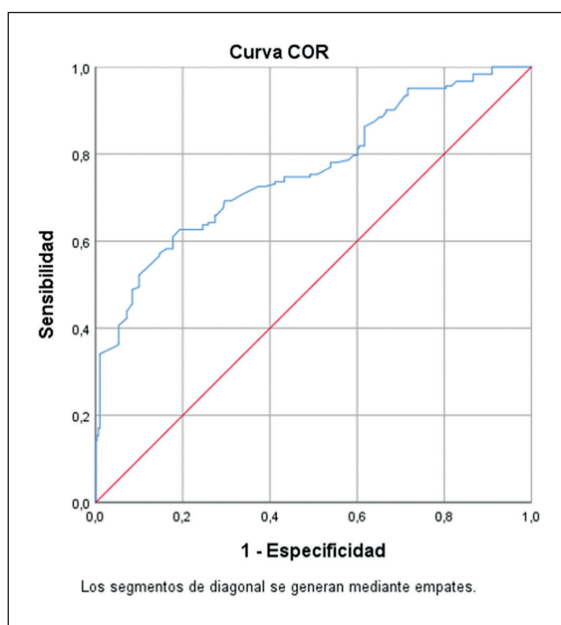
**Tabla 2. Características de las variables de laboratorio de los pacientes con COVID-19 hospitalizados durante el periodo enero-septiembre del año 2021 en el CEMENA**

	Total (n = 503)	Gravedad (n = 182)	No gravedad (n = 321)	p valor
Recuento de leucocitos, mediana (RIQ) (x10 <sup>3</sup> /uL)	7,28 (4,53)	8,42 (5,42)	6,80 (3,82)	0,000
Recuento de plaquetas, mediana (RIQ) (conteo/uL)	270 (169)	256 (158)	277 (157)	0,028
Ferritina, mediana (RIQ) (ng/mL)	833,5 (822)	1.104 (585,5)	623,5 (581,1)	0,000
Proteína C reactiva, mediana (RIQ) (mg/L)	10,87 (9,96)	16,33 (16,30)	9,09 (8,80)	0,000
Fibrinógeno, mediana (RIQ) (mg/dL)	592 (227)	649,0 (289,9)	574,5 (192,3)	0,000
Dímero D, mediana (RIQ) (mg/L)	0,46 (0,35)	0,50 (0,46)	0,43 (0,30)	0,000
Glucosa, mediana (RIQ) (mg/dL)	107 (31)	115,0 (39)	100 (32)	0,001
Lactato deshidrogenasa, mediana (RIQ) (U/L)	314 (214)	336,5 (205)	287 (213)	0,000

Fuente: elaboración propia. \*p valor obtenido a partir de pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney y W de Wilcoxon); RIQ: Rango Intercuartílico.

Los hallazgos de laboratorio se encuentran resumidos en la Tabla 2. La mediana de PCR en el grupo gravedad fue de 16,33 (RIQ = 16,30) mientras que en el grupo no gravedad fue de 9,08 (RIQ = 8,80), (p = 0,000).

El análisis de la curva COR mostró un AUC de 0,762 para las concentraciones plasmáticas de PCR para diagnóstico de enfermedad grave con intervalos de confianza al 95% de 0,716-0,807 y un p-valor = 0,000 (Figura 1). Se determinó un punto de corte óptimo para la variable PCR de 10,92 mg/L a partir del cual se realizó una tabla de contingencia (Tabla 3) donde se clasificó como positivos a aquellos que tuvieran valores iguales o mayores a 10,92 mg/L y negativos a aquellos que tuvieran valores menores a 10,92 mg/L; para comparar estos valores con la variable gravedad por COVID-19 definida por la OMS. A través de esta tabla de contingencia se obtuvieron las características operativas con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, los cuales fueron sensibilidad (S) 70,88% (63,70-77,36%), especificidad (E) 66,4% (60,58-71,21%), valor predictor positivo (VPP) 41,42% (37,16-45,81%), valor predictor negativo (VPN) 87,01% (84,05-89,49%) y precisión diagnóstica 67,27% (62,97-71,36%). Se obtuvo la probabilidad pre-prueba a partir de la prevalencia de enfermedad grave por COVID-19 en la población local la cual fue de 25,30%. Asimismo, se calculó la razón de verosimilitud positiva y negativa con sus respectivos intervalos de confianza, las cuales tenían los valores de 2,09 (1,75-2,50); y 0,44 (0,35-0,56), respectivamente. A partir de estos datos, se obtuvo la probabilidad post-prueba cuando la prueba era positiva o negativa con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, para lo cual se empleó un normograma de Fagan, obteniéndose 41% (1,74-2,50) y 13% (0,33-0,58), respectivamente (Figura 2).

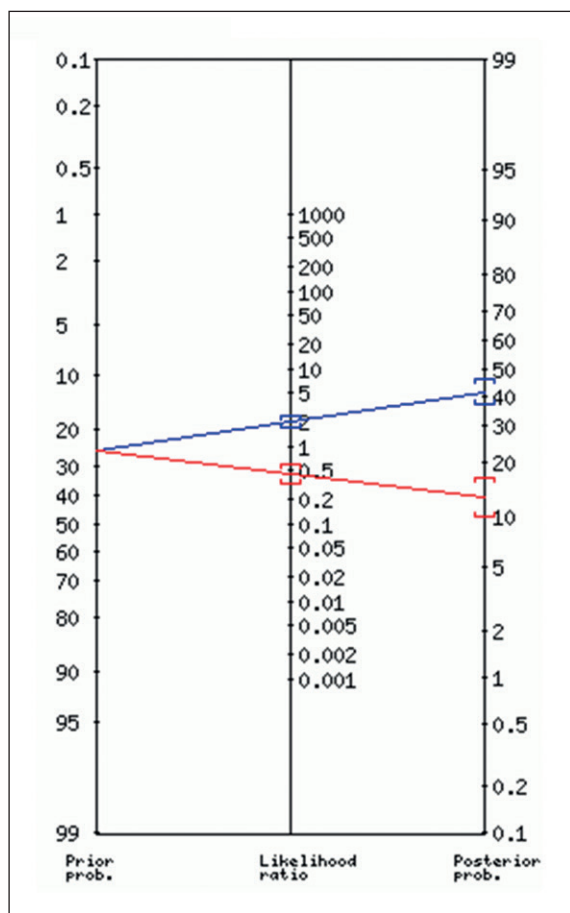


**Figura 1.** Curva COR para la variable proteína C reactiva como un predictor en el diagnóstico de enfermedad grave por COVID-19. Fuente: elaboración propia.

**Tabla 3. Tabla de contingencia de la variable proteína C reactiva y la variable gravedad por enfermedad por COVID-19 en pacientes hospitalizados durante el periodo enero-septiembre del año 2021 en el CEMENA**

	Gravedad (n = 182)	No gravedad (n = 321)	Total n = 503
Proteína C reactiva			
≥ 10,92 mg/L	129	109	238
< 10,92 mg/L	53	212	265
Total	182	321	

Fuente: elaboración propia.



**Figura 2.** Normograma de Fagan para la probabilidad post-prueba de la variable proteína C-reactiva. La línea azul indica la probabilidad post-prueba cuando la prueba es positiva. La línea roja indica la probabilidad post-prueba cuando la prueba es negativa. Fuente: elaboración propia.

Se realizó un análisis bivariado a través de un modelo de regresión logística binaria determinándose que existía una asociación estadísticamente significativa entre las variables edad (OR crudo = 1,035; IC 95%: 1,020-1,049;  $p = 0,000$ ), sexo (OR crudo = 3,27; IC 95%: 0,197-0,543;  $p = 0,000$ ), hipertensión arterial (OR crudo = 5,367; IC 95%: 2,993-9,626;  $p = 0,000$ ), diabetes mellitus tipo 2 (OR crudo = 2,031; IC 95%: 1,244-3,315;  $p = 0,005$ ), hipotiroidismo (OR crudo = 10,217; IC 95%: 2,935-35,565;  $p = 0,000$ ), recuento de leucocitos (OR crudo = 1,093; IC 95%: 1,044-1,145;  $p = 0,000$ ), ferritina (OR crudo = 1,001; IC 95%: 1,001-1,002;  $p = 0,000$ ), PCR (OR crudo = 4,734; IC 95%: 3,191-7,023;  $p = 0,000$ ), fibrinógeno (OR crudo = 1,003; IC 95%: 1,002-1,004;  $p = 0,000$ ), dímero D (OR crudo = 2,613; IC 95%: 1,614-4,231;  $p = 0,000$ ), glucosa (OR crudo = 1,006; IC 95%: 1,002-1,010;  $p = 0,003$ ), LDH (OR crudo = 1,001; IC 95%: 1,000-1,002;  $p = 0,033$ ) con la variable gravedad de la enfermedad.

En el modelo ajustado se empleó un modelo de regresión logística múltiple donde se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre las variables sexo (OR ajustado = 0,329; IC 95%: 0,172-0,629;  $p = 0,001$ ), hipertensión arterial (OR ajustado = 6,612; IC 95%: 3,072-14,230;  $p = 0,001$ ), hipotiroidismo (OR ajustado = 4,899; IC 95%: 1,272-18,872;  $p = 0,021$ ), ferritina (OR ajustado = 1,001; IC 95%: 1,001-1,002;  $p = 0,001$ ) y PCR (OR ajustado = 4,853; IC 95%: 2,987-7,886;  $p = 0,001$ ) con la variable gravedad de enfermedad, independientemente de las otras variables.

**Tabla 4.** Análisis bivariado y multivariado del modelo de regresión logística para las variables asociadas con gravedad por COVID-19 en los pacientes hospitalizados durante el periodo enero-septiembre del año 2021 en el CEMENA

Variables	Bivariado		Multivariado	
	Odds ratio crudo (95% IC)	p valor	Odds ratio ajustado (95% IC)	p valor
Edad	1,035 (1,020 - 1,049)	0,000	0,997 (0,977 - 1,017)	0,773
Sexo	0,327 (0,197 - 0,543)	0,000	0,329 (0,172 - 0,629)	0,001
Hipertensión arterial	5,367 (2,993 - 9,626)	0,000	6,612 (3,072 - 14,230)	0,001
Diabetes mellitus tipo 2	2,031 (1,244 - 3,315)	0,005	1,338 (0,652 - 2,746)	0,428
Hipotiroidismo	10,217 (2,935 - 35,565)	0,000	4,899 (1,272 - 18,872)	0,021
Recuento de leucocitos	1,093 (1,044 - 1,145)	0,000	1,063 (1,000 - 1,130)	0,048
Ferritina	1,001 (1,001 - 1,002)	0,000	1,001 (1,001 - 1,002)	0,001
Proteína C reactiva	4,734 (3,191 - 7,023)	0,000	4,853 (2,987 - 7,886)	0,001
Fibrinógeno	1,003 (1,002 - 1,004)	0,000	1,000 (0,999 - 1,002)	0,644
Dímero -D	2,613 (1,614 - 4,231)	0,000	1,513 (0,794 - 2,883)	0,208
Glucosa	1,006 (1,002 - 1,010)	0,003	1,000 (0,995 - 1,005)	0,929
LDH	1,001 (1,000 - 1,002)	0,033	1,000 (0,999 - 1,001)	0,854

Fuente: elaboración propia.

## Discusión

El presente estudio mostró la asociación entre la PCR y la gravedad de infección por SARS-CoV-2 en un modelo ajustado. Los hallazgos indicaron que los pacientes con concentraciones plasmáticas de PCR mayores o iguales de 10,92 mg/L tenían mayor probabilidad de desarrollar enfermedad grave. Se determinó un AUC de 0,762. Además, se calcularon las características operativas para ese punto de corte con unos valores adecuados de S, E, VPP, VPN y precisión diagnóstica con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, los cuales fueron 70,88% (63,70-77,36%), 66,4% (60,58-71,21%), 41,42% (37,16-45,81%), 87,01% (84,05-89,49%) y 67,27% (62,97-71,36%), respectivamente.

Estos hallazgos fueron consistentes con los resultados obtenidos por Ahnach y cols., que establecieron un punto de corte de 10 mg/L para la variable PCR con una S, E, VPP y VPN de 86,36%, 70,3%, 55,88% y 92,21%, respectivamente.<sup>16</sup> De modo similar, Chen y cols., obtuvieron un punto de corte para la PCR de 11,47 mg/L (IC 95%: 1,41-21,52,  $p = 0,029$ ) para la diferenciación entre enfermedad leve y enfermedad moderada por COVID-19 indicada a través de los grados de gravedad en tomografía computarizada.<sup>18</sup> Sin embargo, Chen y cols., determinaron un punto de corte de 23,40 mg/L (IC 95%: 3,36-43,45;  $p = 0,025$ ) para diferenciar enfermedad moderada de enfermedad grave, obteniéndose un AUC = 0,898 (IC 95%: 0,835-0,962;  $p = 0,001$ ). Un detalle crucial que podría explicar esta diferencia es la medición de la variable gravedad realizada en el estudio de Chen y cols., que evaluó la variable gravedad utilizando una escala tomográfica, a diferencia de nuestro estudio que no tomó en cuenta esa variable debido a que no todos los pacientes de la muestra recolectada contaban con una tomografía computarizada.

Huang y cols., en un meta-análisis a través del cual revisaron 13 estudios, reportaron que las concentraciones plasmáticas elevadas de PCR estaban asociadas con un riesgo incrementado de enfermedad grave por COVID-19 (RR: 1,41; IC 95%: 1,14-1,74;  $p = 0,002$ ; I<sup>2</sup>: 93%). Se encontraron diferentes puntos de corte entre los diferentes estudios que se incluyeron. Sin embargo, el análisis agrupado encontró un punto de corte óptimo mayor o igual a 10 mg/L para PCR con una S, E, razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa de 51%, 88%, 4.1 y 0.5, respectivamente. La curva COR demostró un AUC de 0.84 (0,80-0,87). Los resultados de este meta-análisis son consistentes con los del presente estudio<sup>19</sup>.

Tras analizar los diversos estudios, se encontró una amplia variabilidad en los puntos de corte reportados de PCR para predecir gravedad por infección de SARS-CoV-2. Sadeghi-Haddad-Zavareh y cols., determinaron que los pacientes con COVID-19 con valores mayores o iguales a 64,75 mg/L tenían mayor probabilidad de desarrollar

enfermedad grave con un AUC de 0,706 y características operativas adecuadas, tales como sensibilidad: 71,32%, especificidad: 60%, VPP: 78,11, VPN: 50,55, LR+: 0,48, LR-: 1,76. También encontró una asociación estadísticamente significativa (OR: 3,826; 95% CI: 1,166-12,560;  $P = 0,027$ )<sup>20</sup>. De modo similar, Wang y cols., encontraron un punto de corte para el valor de PCR de 26,9 mg/L para el diagnóstico de exacerbación de enfermedad por COVID-19, con una sensibilidad y especificidad de 81,3% y 79,3%, respectivamente.<sup>21</sup> Asimismo, se encontró un área bajo la curva de 0,844 (IC 95%: 0,761-0,926;  $p$  valor < 0,001).

Por otro lado, Shang y cols., encontraron un punto de corte óptimo para PCR mayores o iguales a 38,55 mg/L a partir de los cuales se podía predecir el desarrollo de enfermedad grave por COVID-19, con un AUC para concentraciones de 0,734, con una S de 0,548, E de 0,826 e índice de Youden: 0,374,  $p < 0,001$ <sup>22</sup>.

Una revisión sistemática realizada por Yitbarek y cols., incluyendo un total de 20 estudios, encontró diferentes puntos de corte de la variable PCR para la diferenciación de enfermedad grave por COVID-19 que oscilaban entre 1,46 y 115 mg/L.<sup>23</sup> Estas diferencias podrían explicarse debido al instrumento de medición utilizado y el momento durante la hospitalización en el que se realizó la medición. De manera similar, las concentraciones plasmáticas de PCR pueden ser afectados por varios factores dentro de los cuales se encuentran edad, sexo, peso, consumo de tabaco, lipidemia, presión arterial, función hepática, la presencia de una infección concomitante, entre otras<sup>24,25</sup>.

Las concentraciones séricas de PCR se elevan en estados inflamatorios en respuesta a infecciones bacterianas o virales. Sin embargo, varios estudios han mostrado que sus concentraciones se encuentran significativamente elevadas en pacientes con enfermedad grave por COVID-19 lo que indica la utilidad de este biomarcador para monitorizar la progresión de la enfermedad grave por COVID-19.<sup>13,24</sup> Asimismo, algunos estudios han mostrado una correlación entre las concentraciones elevadas de PCR con algunas de las complicaciones presentadas en la enfermedad grave por COVID-19 dentro de las que destacan el SDRA, injuria renal aguda, falla cardíaca aguda y *shock*<sup>26</sup>.

Además, el análisis multivariado mostró una asociación estadísticamente significativa entre la ferritina y la gravedad por enfermedad (ORa = 1,001; IC95%: 1,001-1,002;  $p$  valor = 0,000) en un modelo ajustado para las variables edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo, recuento de leucocitos, ferritina, PCR, fibrinógeno, dimero D, glucosa y lactato deshidrogenasa. Estos resultados coinciden con otros autores quienes encontraron una asociación entre las concentraciones plasmáticas de ferritina y la gravedad de enfermedad por COVID-19<sup>27,28</sup>. El estudio de Huang y

cols., también apoyó este resultado, donde se evidenció que concentraciones plasmáticas elevadas de ferritina se encontraban asociados de manera independiente con un mal pronóstico en pacientes con infección por SARS-CoV-2 determinado por las variables SDR, enfermedad grave por COVID-19 y mortalidad (Diferencia de medias: 0,90, IC 95%: 0,64-1,15;  $p < 0,0001$ ; I2: 76%)<sup>19</sup>. Varios estudios han demostrado la utilidad de la ferritina en la predicción de la gravedad, exacerbación de enfermedad y mortalidad en pacientes diagnóstico de COVID-19<sup>27-29</sup>.

La elevación de la ferritina en pacientes con enfermedad grave por COVID-19 ocurre como consecuencia de la tormenta de citoquinas provocada por la infección del virus, lo que produce que los hepatocitos, macrófagos y células de Küpffer liberen ferritina a la circulación. Además, las concentraciones plasmáticas muy elevadas de ferritina deben ser monitorizados en pacientes con COVID-19 atendidos en las UCI debido a que la hiperferritinemia es un criterio diagnóstico para linfocitopenia hemofagocítica secundaria a la infección por SARS-CoV-2; condición caracterizada por una respuesta inmunológica desregulada que puede llevar a falla multiorgánica y potencialmente mortal, la que ha sido reportada en pacientes con enfermedad crítica por COVID-19, y cuya detección temprana es crucial en su pronóstico<sup>30,31</sup>.

De modo similar a lo encontrado en el presente estudio, el estudio de Xu J. y cols., mostró una asociación entre hipotiroidismo y la gravedad de enfermedad por COVID-19 (OR = 4,78, 95 % CI: 1,59-14,36, P = 0,005). La explicación de este hallazgo subyace en que las hormonas tiroideas tienen un rol en la regulación de la inmunidad innata, la cual se relaciona con la respuesta ante las infecciones virales, de modo que una alteración en la función tiroidea podría conllevar a una desregulación de la respuesta inmune innata y producir una elevación de citoquinas proinflamatorias, así como elevar al recuento de neutrófilos, fenómenos que se relacionan con la enfermedad grave por COVID-19<sup>32,33</sup>.

## Limitaciones

El presente estudio cuenta con limitaciones propias de su diseño. Primero, se trata de un estudio unicéntrico, el cual se llevó a cabo en el Centro Médico Naval, donde se evaluaron pacientes con seguro de salud de las fuerzas armadas, lo que podría afectar la extrapolación de datos a otras poblaciones. Segundo, la recolección de datos se realizó de forma retrospectiva, con las posibles limitaciones en la generación de datos fiables por parte del investigador, ya que estos dependen del correcto llenado de las historias clínicas por parte del personal de salud. Tercero, por el diseño del estudio, no se puede establecer una relación de temporalidad entre las variables de interés. Cuarto, la exacerbación de la enfermedad por COVID-19 es un proceso dinámico, que puede variar con el tiempo de hospitalización, por lo que sería recomendable la medición de las variables de interés más de una vez durante la estancia hospitalaria, con la posibilidad de construir curvas de seguimiento y realizar un monitoreo óptimo de la evolución del cuadro clínico; en este sentido, este aspecto puede verse como una ventana a nuevas investigaciones con otros biomarcadores moleculares.

Por otro lado, en el presente estudio no se evaluaron otras variables confusoras que podrían elevar los resultados de PCR no necesariamente por COVID, como antecedente de coinfección o sobreinfección bacteriana, viral o fúngica.

## Conclusión

El presente estudio mostró la asociación entre la PCR y la gravedad de infección por SARS-CoV-2 en un modelo ajustado, señalando su potencial utilidad como biomarcador de bajo costo y fácil acceso para facilitar la estratificación de riesgo y el pronóstico en pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2. Se determinó el punto de corte de la PCR en población peruana y su comparación a nivel internacional.

## Referencias bibliográficas

- Machhi J, Herskovitz J, Senan A M, Dutta D, Nath B, Oleynikov M D, et al. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Oct 12];15(3):359. Available from: /pmc/articles/PMC7373339/
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn S C, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *StatPearls* [Internet]. 2022 Jun 30 [cited 2022 Oct 12]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- Kolahchi Z, De Domenico M, Uddin L Q, Cauda V, Grossmann I, Lacasa L, et al. COVID-19 and its global economic impact. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 12];1318:825-37. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-63761-3\\_46](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-63761-3_46).
- Zarrouq B, Abbas N, Hilaly J El, Asri A El, Abbouyi S, Omari M, et al. An investigation of the association between religious coping, fatigue, anxiety and depressive symptoms during the COVID-19 pandemic in Morocco: a web-based cross-sectional survey. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03271-6>.
- Schwalb A, Armyra E, Méndez-Aranda M, Ugarte-Gil C. COVID-19 in Latin America and the Caribbean: Two years of the pandemic. *J Intern Med* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2022 Oct 12];292(3):409-27. Available from: /pmc/articles/PMC9115176/
- Weekly epidemiological update on COVID-19

- 28 September 2021 [Internet]. [cited 2022 Oct 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---28-september-2021>
- 7.- COVID-19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. [cited 2022 Oct 12]. Available from: [https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp)
- 8.- Mahat R K, Panda S, Rathore V, Swain S, Yadav L, Sah S P. The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Heal* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Oct 12];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33778183/>
- 9.- Markanday A. Acute Phase reactants in infections: evidence-based review and a guide for clinicians. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Oct 12];2(3). Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/2/3/ofv098/2460333>.
- 10.- Ahmed M S, Jadhav A B, Hassan A, Meng Q H. Acute phase reactants as novel predictors of cardiovascular disease. *ISRN Inflamm*. 2012 May 6; 2012: 953461. doi: 10.5402/2012/953461
- 11.- Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Biomarkers for prognosis and treatment response in COVID-19 patients. *Ann Lab Med* [Internet]. 2021 Nov 11 [cited 2022 Oct 13];41(6):540. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204599/>
- 12.- Chen C H, Lin S W, Shen C F, Hsieh K S, Cheng C M. Biomarkers during COVID-19: mechanisms of change and implications for patient outcomes. *Diagnostics* (Basel, Switzerland) [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Oct 13];12(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204599/>
- 13.- Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Oct 13];7(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204599/>
- 14.- Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020; 92: 856-92. doi: 10.1002/jmv.25871.
- 15.- Moghadam A R E, Fazelinejad Z, Nashibi R, Pour M B. CT Characteristics of Coronavirus Disease 2019 pneumonia and its association with C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and gender. *Adv Biomed Res* [Internet]. 2022 [cited 2022 Oct 13];11:10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204599/>
- 16.- Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 13];39(4):500-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33312067/>
- 17.- Soto-Cáceres V A. Epidemiología del COVID-19 nivel mundial, nacional y en la región Lambayeque a setiembre 2021. *Rev Exp en Med del Hosp Reg Lambayeque* [Internet]. 2021 Dec 29 [cited 2022 Oct 13];7(4):109-17. Available from: <https://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/580>
- 18.- Chen W, Zheng K I, Liu S, Yan Z, Xu C, Qiao Z. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2020;19:18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00362-2>.
- 19.- Huang I, Pranata R, Lim M A, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 13];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204599/>
- 20.- Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Bayani M, Shokri M, Ebrahimpour S, Babazadeh A, Mehraeen R, et al. C-reactive protein as a prognostic indicator in COVID-19 patients. *Interdiscip Perspect Infect Dis* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 13];2021. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204599/>
- 21.- Zhong Y, Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, et al. Open Forum Infect Dis. C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 Aggravation. Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/7/5/ofaa153/5826961>.
- 22.- Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Oct 13];92(10):2188. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204599/>
- 23.- Yitbarek G Y, Walle Ayehu G, Asnakew S, Ayele F Y, Bariso Gare M, Mulu A T, et al. The role of C-reactive protein in predicting the severity of COVID-19 disease: a systematic review. *SAGE open Med* [Internet]. 2021 Jan [cited 2022 Oct 13];9:205031212110507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204599/>
- 24.- Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, et al. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92:2188-92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26031>
- 25.- Slevin M, Skok M, Ashworth J J, Sproston N R. Article 754 1 Citation: Sproston NR and Ashworth JJ (2018). Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol* [Internet]. 2018;9:754. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204599/>
- 26.- Deng Y, Liu W, Liu K, Fang Y Y, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020 Jun 5 [cited 2022 Oct 13];133(11):1261-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204599/>
- 27.- Hou H, Zhang B, Huang H, Luo Y, Wu S, Tang G, et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. 2020. Available from: <https://academic.oup.com/cei/article/201/1/76/6401630>.
- 28.- Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Oct 13];34(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35204599/>
- 29.- Chen J, He Z-X, Wang F-k. Evaluation of ferritin level in COVID-19 patients and its inflammatory response. *Appl Nanosci* [Internet]. 2021;1:3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13204-021-02115-9>
- 30.- Bolondi G, Russo E, Gamberini E, Circelli A, Cosimo M, Meca C, et al. Iron metabolism and lymphocyte characterisation during Covid-19 infection in ICU patients: an observational cohort study. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00323-2>.
- 31.- Yang K, Xing M, Jiang L, Cai Y, Yang L, Xie N, et al. Infection-associated hemophagocytic syndrome in critically ill patients with COVID-19. *Curr Med Sci* [Internet]. 41(1):2021. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11596-021-2315-4>
- 32.- Xu J, Li Y, Xia Q, Shi Q. Association between thyroid disease and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a meta-analysis. *Iran J Public Health*. 2021; 50(8): 1517-25. doi: 10.18502/ijph.v50i8.6797.
- 33.- Damara F A, Muchamad G R, Ikhsani R, Hendro, Syafiyah A H, Bashari M H. Thyroid disease and hypothyroidism are associated with poor COVID-19 outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15(6): 102312. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102312. Epub 2021 Oct 22.